



⑧ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑯ DE 195 25 137 A1

⑮ Aktenzeichen: 195 25 137.7
⑯ Anmeldetag: 11. 7. 95
⑰ Offenlegungstag: 18. 1. 97

⑤ Int. Cl. 5:
C 07 C 215/46

C 07 C 217/58
C 07 C 219/28
C 07 C 213/02
C 07 C 271/58
C 07 C 229/08
A 81 K 31/135
C 07 D 213/64
C 07 D 295/112
C 07 D 333/64
C 07 D 277/34

DE 195 25 137 A1

⑦ Anmelder:

Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑦ Erfinder:

Buschmann, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 52068 Aachen,
DE; Straßburger, Wolfgang, Prof. Dipl.-Chem. Dr.,
52148 Würselen, DE; Selve, Norma, Dipl.-Biol. Dr.,
5207 Aachen, DE; Friderichs, Elmar, Dr., 52223
Stolberg, DE

④ 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe

⑤ Es werden 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen in Arzneimitteln beschrieben.

DE 195 25 137 A1

Beschreibung

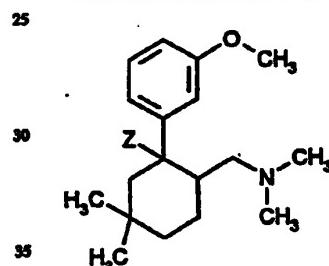
Die Erfindung betrifft 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen in Arzneimitteln.

5 Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht ausschließlich opioider, aber gut wirksamer Schmerztherapie. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für die Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

10 Opioide werden seit vielen Jahren zur Schmerzbehandlung eingesetzt, obwohl sie eine Reihe von Nebenwirkungen, beispielsweise Abhängigkeit, Atemdepression, gastrointestinale Hemmwirkung und Obstipation, hervorrufen. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen, beispielsweise speziellen Verordnungs-15 vorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Pergamon Press, New York, 1990).

15 Tramadolhydrochlorid – (1RS,2RS)-2-(Dimethylamino)methyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid – nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pharmacol. Exp. Ther. 267, 33 (1993)). Tramadol ist ein Racemat und besteht aus gleichen Mengen an (+)- und (-)-Enantiomer. In vivo bildet der Wirkstoff den Metaboliten O-Desmethyl-tramadol, der ebenfalls als Enantiomerengemisch vorliegt. Untersuchungen haben ergeben, daß sowohl die Enantiomeren von Tramadol als auch die Enantiomeren der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)).

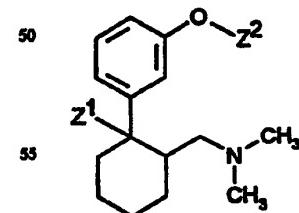
Aus Chem. Pharm. Bull. 32, 2279 (1984) sind Verbindungen der Formel



bekannt, in der Z H oder OH bedeutet. Diese Substanzen besitzen eine analgetische Wirkung, die im Vergleich zu Tramadol deutlich schwächer ist.

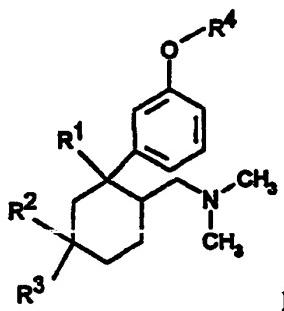
40 Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in der Entwicklung von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zur Behandlung starker Schmerzen eignen, ohne die für Opioide typischen Nebenwirkungen hervorzurufen. Darüber hinaus sollten die zu entwickelnden Substanzen nicht die während der Behandlung mit Tramadol in manchen Fällen auftretenden Nebenwirkungen, beispielsweise Übelkeit und Erbrechen, besitzen.

45 Es wurde nun gefunden, daß die an die zu entwickelnden Substanzen gestellten Anforderungen von bestimmten 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen erfüllt werden. Diese Verbindungen zeichnen sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung aus, die im Vergleich zu Tramadol und zu den aus Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (IA) 107 (1978) bekannten Verbindungen der Formel



60 mit Z¹ H, OH oder Cl und Z² CH₃ oder Z¹ OH und Z² H deutlich verstärkt ist.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I



5

10

15

in der

R^1 H, OH, Cl oder F ist,
 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, $OCH_2-C_6H_5$, $O-C_{1-4}$ -Alkyl, Cl

oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^2 oder R^3 H bedeutet,

R^4 H, CH_3 , $PO(O{C_{1-4}}\text{-Alkyl})_2$, $CO(O{C_{1-5}}\text{-Alkyl})$, $CO-NH-C_6H_4-C_{1-3}$ -Alkyl, $CO-C_6H_4-R^5$, $CO-C_{1-5}$ -Alkyl, $CO-CHR^6-NHR^7$ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder

Phenylgruppe bedeutet,

R^5 $OQ(O{C_{1-3}}\text{-Alkyl})$ in ortho-Stellung oder $CH_2-N(R^6)_2$ in meta- oder para-Stellung, wobei R^6 C_{1-4} -Alkyl

oder beide Reste R^6 zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder C_{1-5} -Alkyl bedeuten,

mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten, R^4 nicht CH_3 ist, wenn R^1 H, OH oder Cl

bedeutet oder R^4 nicht H ist, wenn R^1 OH bedeutet,

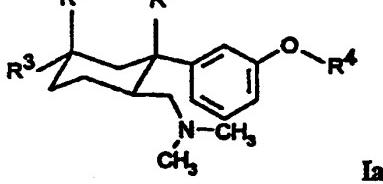
in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

Bevorzugte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen entsprechen der Formel I mit R^1 H,

OH oder F. Besonders bevorzugt werden 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindungen in Form

ihrer Diastereomeren mit der Konfiguration der Formel Ia, in der der Phenylring und die Dimethylaminomethyl-

Gruppe trans zueinander stehen:



35

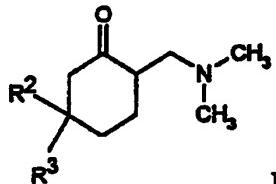
40

Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R^1 OH bedeutet und R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 oder R^3 H ist und R^4 H, CH_3 oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß R^4 weder CH_3 noch H ist, wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten, wobei das

Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß ein β -Dimethylaminoketon der Formel II

45

50

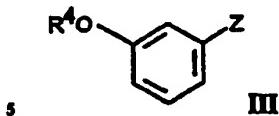


55

60

mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III

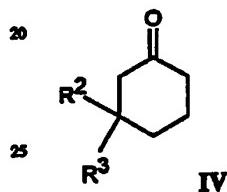
65



in der Z MgCl, MgBr, Mgl oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

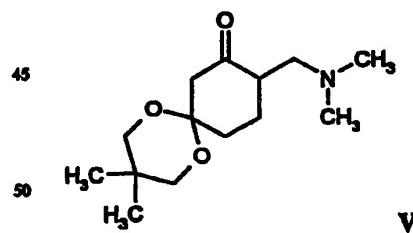
Die Reaktion eines β -Dimethylaminoketons mit einer Grignard-Verbindung der Formel III oder mit einer lithiumorganischen Verbindung der Formel III kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen -70°C und $+60^{\circ}\text{C}$ durchgefürt werden. Lithiumorganische Verbindungen der Formel III lassen sich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel III, in der Z Cl Br oder I bedeutet, mit beispielsweise einer n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen/Lithiumaustausch erhalten. Bei der Umsetzung eines β -Dimethylaminoketons der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung werden 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindungen mit der bevorzugten relativen Konfiguration der Formel Ia erhalten.

β -Dimethylaminoketone der Formel II sind aus Ketonen der Formel IV

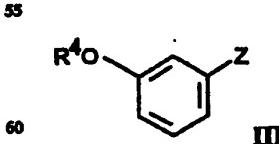


durch Umsetzung mit Dimethylaminohydrochlorid und Formaldehyd in Eisessig oder in einem C₁-4-Alkylalkohol oder durch Umsetzung mit Dimethylammoniummethylenchlorid in Acetonitril unter Acetylchloridkatalyse erhältlich (Synthesis 1973, 703; Tietze, Eicher in "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum", Thieme-Verlag, Stuttgart 1991, Seite 189). Die bei der Aminomethylierungsreaktion entstehenden diastereomeren β -Dimethylaminoketone können entweder durch säulenchromatographische Trennung oder durch fraktionierte Kristallisation ihrer Hydrochloride aus einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise 2-Butanon und/oder Aceton diastereomerenrein erhalten werden.

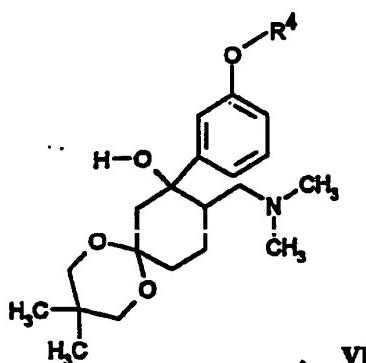
Ferner ist Erfindungsgegenstand ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ OH ist, einer der Reste R² oder R³ H und der andere OH, O—C₁-4-Alkyl oder OCH₂C₆H₅ bedeuten und R⁴ H, CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein β -Dimethylaminoketon mit spirocyclischer Acetalstruktur der Formel V



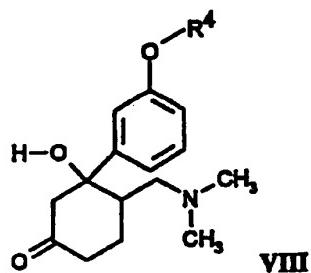
mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III



in der Z MgCl, MgBr, Mgl oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VI



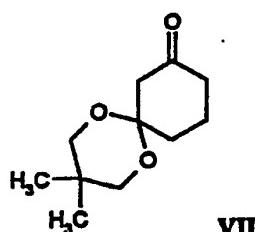
umsetzt, die erhaltene Verbindung der Formel VI durch protonen-katalysierte Deacetalisierung in das entspre-
chende Ketonderivat der Formel VIII



überführt und das erhaltene Ketonderivat anschließend mit einem komplexen Alkalimetallhydrid zu einer
Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R² oder R³ OH bedeutet, reduziert und gewünschtenfalls die
durch Reduktion erhaltene Verbindung der Formel I nach Überführung in ein Alkalisalz mit einem C₁-4-Alkyl-
oder Benzylhalogenid in eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R² oder R³ O-C₁-4-Alkyl oder
OCH₂C₆H₅ bedeutet, überführt.

Die Reduktion einer Verbindung der Formel VIII wird vorzugsweise mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether und/oder ei-
nem C₂-4-Alkylalkohol durchgeführt. Sofern nach dem erfundungsgemäßen Verfahren eine Verbindung mit R²
oder R³ OC₁-4-Alkyl oder OCH₂Ph erhalten werden soll, wird die durch Reduktion erhaltene Verbindung mit
einem Alkalihydrid, beispielsweise Natrium- und/oder Kaliumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylfor-
mamid in die entsprechende Alkalisalzverbindung überführt und anschließend mit einem C₁-4-Alkyl- oder
Benzylhalogenid umgesetzt.

β-Dimethylaminoketone mit spirocycischer Acetalstruktur der Formel V sind aus 9-Dimethylaminomethyl-
3,3-dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on der Formel VII



welches durch gezielte Monoacetalisierung von Cyclohexan-1,3-dion zugänglich ist, durch Umsetzung mit
Dimethylammoniummethylenchlorid in Acetonitril unter Acetylchlorid-Katalyse erhältlich (Synthesis 1973, 703;
Tietze, Eicher in "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum", Thieme-Verlag, Stuttgart
1991, Seite 189).

Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cy-
clohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ H ist und R² und R³ gleich oder verschieden sind und H,
C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃, OCH₂C₆H₅ oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder
R³ H ist, und R₄ H, CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenyl-

gruppe bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel I, in der R¹ Cl ist, mit Zinkborhydrid, Zinkcyanoborhydrid oder Zinccyanoborhydrid in einem Ether oder eine Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, mit Raney-Nickel in einem C₂-4-Alkylalkohol umgesetzt wird.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Cl ist, mit einem Borbydrid wird vorzugsweise in Diethylether und/oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C durchgeführt. Die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, mit Raney-Nickel wird vorzugsweise in einem C₂-4-Alkylalkohol bei einer Temperatur zwischen 70 und 100°C durchgeführt (J. Org. Chem. 59, 6895 (1994) und Angew. Chem. 95, 568 (1983)).

Cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ H ist, einer der Reste R² oder R³ H und der andere Cl bedeutet und R⁴ H, CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe darstellt, sind aus den entsprechenden Cyclohexanverbindungen der Formel I, in der einer der Reste R² oder R³ H und der andere OH ist und R¹ und R⁴ eine der vorgenannten Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit Thionylchlorid oder Salzsäure/Zinkchlorid in an sich bekannter Weise erhältlich (J. Chem. Soc. 1943, 636; J. Org. Chem. 17, 1116 (1952)).

Erfindungsgegenstand ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ H, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃ oder F bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H ist, und R⁴ CH₃ bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel I mit R¹ Cl in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in einem C₁-4-Alkylalkohol hydriert wird. Die Hydrierung wird vorzugsweise bei einem Druck zwischen 1 und 100 bar und einer Temperatur zwischen 20 bis 80°C durchgeführt.

Verbindungen der Formel I, in der R¹ H ist, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃ oder F bedeuten und R⁴ H ist, lassen sich auch aus den entsprechenden Methoxyphenyl-Verbindungen durch mehrständiges Erhitzen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure erhalten (Chem. Rev. 54, 613 (1954); J. Am. Chem. Soc. 74, 1316 (1952)).

Die Cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ Cl ist und keiner der Reste R² und R³ OH bedeutet, sind durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, in Form der freien Base oder als Hydrochlorid mit Thionylchlorid in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0 und 20°C erhältlich. Bei diesem Verfahren verläuft der Chlortausch unter Erhalt der Konfiguration. Cyclohexanverbindungen der Formel I mit R¹ Cl und R² oder R³ OH sind aus den entsprechenden Verbindungen mit R¹ Cl und R² oder R³ OCH₂C₆H₅ in an sich bekannter Weise erhältlich.

Ferner ist Erfindungsgegenstand ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ F ist, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, C—F, OCH₂—C₆H₅, Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H ist und R⁴ CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, mit Dimethylamino-schweifeltrifluorid umgesetzt wird. Vorzugsweise wird die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, 1,1,2-Trichlorethan und/oder Toluol bei einer Temperatur zwischen -50°C und +30°C durchgeführt (Org. Rec. 35, 513 (1988)).

Verbindungen der Formel I, in der R¹ F ist, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃, OCH₂—C₆H₅, Cl oder F bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² und R³ H ist und R⁴ H bedeutet, lassen sich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in der R¹ OH und R⁴ eine Trialkylsilylgruppe bedeuten, mit Dimethylaminoschweifeltrifluorid und anschließender Silyletherspaltung mit wäßrigen Mineralsäuren erhalten. Eine bevorzugte Trialkylsilylgruppe ist die Dimethyltert.-butylsilylgruppe.

Eine weitere Möglichkeit, 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I zu erhalten, in der R¹ OH oder H, R⁴ H und keiner der beiden Reste R² und R³ Cl, F oder CF₃ bedeuten, besteht in der selektiven Etherspaltung mit Disobutylaluminiumhydrid einer 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanverbindung, die vorzugsweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130°C durchgeführt wird (Synthesis 1975, 617).

Des weiteren lassen sich 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ OH, H oder F und R⁴ H bedeuten und R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃, F, Cl, OH oder O—C₁-4-Alkyl bedeuten, aus den entsprechenden 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-benzylxy-phenyl)-cyclohexanverbindungen durch reduktive Debenzylierung erhalten. Die Debenzylierung wird vorzugsweise in Gegenwart von Platin oder Palladium auf einem Trägermaterial in Gegenwart von Wasserstoff in einem Lösungsmittel, beispielsweise Essigsäure und/oder einem C₁-4-Alkylalkohol, bei einem Druck zwischen 1 und 100 bar und einer Temperatur zwischen 20 und 100°C durchgeführt.

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der OR⁴ eine Phosphat-, Carbonat-, Carbamat-, Carboxylat-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe bedeuten, lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexanverbindungen in Form ihrer Alkalalsalze mit einem Alkalalsalz eines Dialkychlorophosphates, mit einem Alkylchloroformiat, mit einem Aryl- oder Heteroarylisonocyanat, mit einem Carbonsäurechlorid oder einem Aryl- oder Heteroarylhalogenid erhalten. Die Umsetzungen werden üblicherweise in einem Lösungsmittel, beispielsweise Toluol, Dichlormethan, Diethylether und/oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -15°C und +110°C durchgeführt (Drugs of the Future 16, 443 (1991); J. Med. Chem. 30, 2008 (1989) und 32, 2503 (1989); J. Org. Chem. 43, 4797 (1978); Tetrahedron Lett. 1977, 1571; J. Pharm. Sci. 57, 774 (1968)). Die Umsetzungen mit einem Aryl- oder Heteroarylhalogenid werden in Gegenwart von Kupferpulver und/oder einem Kupfer-I-halogenid als Katalysator durchgeführt.

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der OR⁴ eine α-Aminosäuregruppe ist, lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohex-

DE 195 25 137 A1

anverbindung mit der entsprechenden 2-t-Butoxycarbonylamino-carbonsäure unter Verwendung von Triethylamin und Kupplungsreagenzien, beispielsweise Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, erhalten.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsaure, Schwefelsäure, Methansulfinsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Düsopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in Gegenwart von Wasser in einem der vorgenannten Lösungsmittel.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen haben eine ausgeprägte analgetische Wirkung und sind toxikologisch unbedenklich. Sie eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe. Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand auch die Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-1-cyclohexanverbindung der Formel I als Wirkstoff in Arzneimitteln, vorzugsweise als Wirkstoff in Schmerzmitteln.

Erfundungsgemäße Arzneimittel enthalten neben mindestens einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal und örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, an den Schleimhäuten und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenbereitungen sowie Sprays. Erfundungsgemäße Verbindungen in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hauptpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Aus oral oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfundungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden.

Die an den Patienten zu verreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 10 bis 500 mg pro kg wenigstens einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I appliziert.

Beispiele

Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem Siedebereich von 50–70°C benutzt. Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

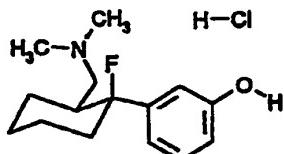
Die dünnenschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

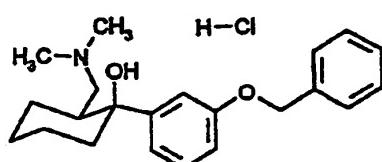
RT bedeutet Raumtemperatur, Schmp. Schmelzpunkt.

Beispiel 1



(-)-1S,2S-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (–1)

1. Stufe



DE 195 25 137 A1

(-)-(1S,2S)-1-(3-Benzyl-oxo-phenyl)-2-dimethylaminomethylcyclohexanol, Hydrochlorid (-2)

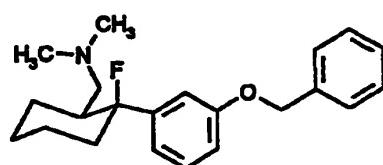
Aus (-)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung/Dichlormethan die Base freigesetzt und nach Trocknung der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 135 g (545 mmol) Base wurden in 675 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 29,1 g 50%-igem Natriumhydrid in mehreren Portionen versetzt. Nach Zugabe von 69 ml (594 mmol) Benzoylchlorid wurde drei Stunden auf 70°C erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Es wurde dreimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (204 g) wurde in 1000 ml 2-Butanon aufgenommen und mit 76 ml (600 mmol) Trimethylchlorsilan und 10,9 ml Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur kristallisierten 150 g (53% der Theorie) Hydrochlorid (-2) mit einem Schmelzpunkt von 207–210°C aus.
 $[\alpha]_D^{\text{H}} = -27,0^\circ$ ($c = 1,02$; Methanol)

2. Stufe

15

20

25



(-)-(1S,2S)-[2-(3-Benzyl-oxo-phenyl)-2-fluoro-cyclohexylmethyl]-dimethyl-amin (-3)

Zu einer Lösung von 80,6 g (500 mmol) Diethylamino-schweifeltrifluorid in 450 ml trockenem Dichlormethan wurden bei –40°C 147,7 g (435 mmol) (-2), gelöst in 1500 ml trockenem Dichlormethan, getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 120 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiterem einstündigen Rühren bei Raumtemperatur wurde auf 0–5°C gekühlt und mit 500 ml Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das erhaltene Rohgemisch (185 g) wurde in vier Portionen aufgeteilt. Jede Portion wurde auf eine 8 × 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, begeben und mit Ethylacetat/Methanol = 1 : 1 eluiert. Insgesamt wurden 103 g (69% der Theorie) Base (-3) als hellgelbes viskoses Öl erhalten.

3. Stufe

40

(-)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (-1)

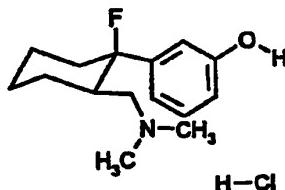
7,75 g (22,7 mmol) (-3) wurden in 40 ml trockenem Methanol gelöst und in einer Hydrierapparatur mit 2,0 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) versetzt. Nach 35 Minuten Röhren bei Raumtemperatur waren 430 ml Wasserstoff verbraucht. Der Katalysator wurde durch Filtration und Methanol durch Destillation entfernt. Es wurden 6,3 g Base gewonnen, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon/Aceton (1/1) 4,9 g (75% der Theorie) Hydrochlorid (-1) erhalten wurden.
 Schmp: 188–190°C
 $[\alpha]_D^{\text{H}} = -29,6^\circ$ ($c = 1,02$; Methanol)

50

Beispiel 2

55

60



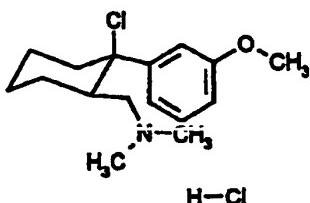
(+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (+1)

65 Ausgehend von (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurde unter den in Beispiel 1 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (+1) in einer Ausbeute von 48% der Theorie erhalten.
 Schmp: 188–190°C

DE 195 25 137 A1

$[\alpha]_D^{25} = +28,3^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 3

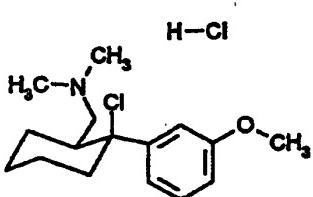


(+)-(1R,2R)-[2-Chloro-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (+4)

10 g (33,4 mmol) (+)-(1R,2R)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid wurden bei Raumtemperatur mit 10 ml Thionylchlorid versetzt. Zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde anschließend zwei Stunden Stickstoff über das Reaktionsgemisch geleitet. Nach erneuter Zugabe von 10 ml Thionylchlorid wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden stehen gelassen, bevor innerhalb von 2,5 Stunden überschüssiges Thionylchlorid mit Hilfe eines Stickstoffstromes erneut entfernt wurde. Nach Trocknung wurde der Rückstand in 50 ml eiskaltem 2-Butanon gelöst und unter Rühren mit 50 ml Diisopropylether versetzt, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Zur Vervollständigung wurde die Suspension noch zwei Stunden unter Eisbadkühlung geführt. Es wurden 5,9 g (55% der Theorie) (+4) erhalten.

Schmp: 120–121°C (Zersetzung)
[$\alpha]_D^{25} = +4,7^\circ$ (c = 0,91; Methanol)

Beispiel 4

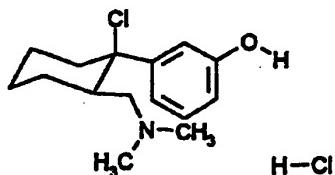


(-)-(1S,2S)-[2-Chloro-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (-4)

Ausgehend von (-)-(1S,2S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid wurde unter den in Beispiel 3 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (-4) in einer Ausbeute von 55% der Theorie erhalten.

Schmp: 120–122°C
[$\alpha]_D^{25} = -5,2^\circ$ (c = 0,93; Methanol)

Beispiel 5



(+)-(1R,2R)-3-(1-Chloro-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (+5)

3,6 g (12,6 mmol) (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurden bei Raumtemperatur mit 3 ml Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde eine Stunde bei Raumtemperatur geführt. Zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde dann zwei Stunden Stickstoff über das Reaktionsgemisch geleitet. Nach erneuter Zugabe von 4 ml Thionylchlorid wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur geführt, bevor innerhalb von zwei Stunden überschüssiges Thionylchlorid mit Hilfe eines Stickstoffstromes entfernt wurde. Der Rückstand wurde in 70 ml 2-Butanon gelöst und unter Rühren mit 50 ml Diisopropylether versetzt. Das auskristallisierte Hydrochlorid wurde dreimal mit 25 ml 2-Butanon dekantierend gewaschen.

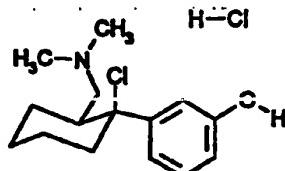
DE 195 25 137 A1

Nach Trocknung wurden 1,8 g (46% der Theorie) (+5) erhalten.
 Schmp: 145–146°C (Zersetzung)
 $[\alpha]_D^{25} = +5,2^\circ$ (c = 0,93; Methanol)

5

Beispiel 6

10



15

(-)-(1S,2S)-3-(1-Chloro-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (-5)

Ausgehend von (-)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurde unter den in Beispiel 5 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (-5) in einer Ausbeute von 48% der Theorie erhalten.

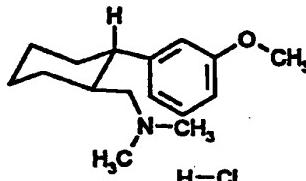
20

Schmp: 146–147°C (Zersetzung)
 $[\alpha]_D^{25} = -7,8^\circ$ (c = 1,01; Methanol)

25

Beispiel 7

30



35

(+)-(1S,2R)-[2-(3-Methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylaminium, Hydrochlorid (+6)

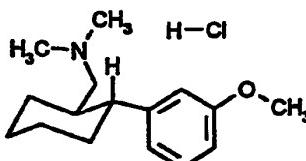
46 g getrocknetes Zinkchlorid wurden in 580 ml trockenem Ether gelöst und anschließend zu einer Aufschlammung von 31 g Natriumborhydrid in 1800 ml Ether getropft. Nach 12-stündigem Röhren wurden von der erhaltenen Zinkborhydrid/Natriumchlorid-Suspension 500 ml abdekantiert und tropfenweise zu 10,2 g (32 mmol) (+4) in 200 ml trockenem Ether gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Eisbadkühlung tropfenweise mit 40 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die Etherphase zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es wurden 9,6 g eines Amin-Boran-Komplexes erhalten, der zur Isolierung der freien Base in 100 ml trockenem Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe von 7,5 g Triphenylphosphin wurde 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 100 ml 5%-iger Salzsäure versetzt, wobei anschließend die Salzsäurephase noch zweimal mit 50 ml Ether gewaschen wurde. Danach wurde die Salzsäurephase mit konzentrierter Natronlauge unter Eisbadkühlung alkalisiert und zweimal mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttet. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand (7,8 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchlorsilan/Wasser kristallisierten 6,9 g (76% der Theorie) Hydrochlorid (+6) aus.

Schmp: 203–204°C (Zersetzung)
 $[\alpha]_D^{25} = +68,0^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

55

Beispiel 8

60



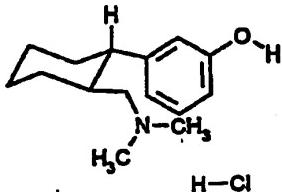
65

DE 195 25 137 A1

(-)-(1R,2S)-[2-(3-Methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (-6)

Ausgehend von 10,2 g (32 mmol) (-4) wurde unter den in Beispiel 7 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (-6) in einer Ausbeute von 75% der Theorie erhalten.
Schmp: 201–203°C (Zersetzung)
[α]D²⁰ = -67,1° (c = 1,0; Methanol)

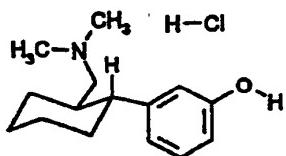
Beispiel 9



(+)-(1S,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (+7)

4,3 g (15 mmol) (+6), erhalten gemäß Beispiel 7, wurden mit 100 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure versetzt. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wurde bis zur alkalischen Reaktion mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach zweimaliger Extraktion mit je 50 ml Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (4 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchlorsilan/Wasser kristallisierten 3,96 g (98% der Theorie) Hydrochlorid (+7) aus.
Schmp: 177–178°C (Zersetzung)
[α]D²⁰ = +67,5° (c = 1,0; Wasser)

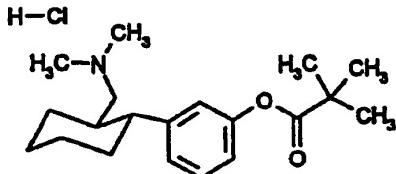
Beispiel 10



(-)-(1R,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (-7)

Ausgehend von (-6), hergestellt nach Beispiel 8, wurde das Enantiomere (-7) unter den in Beispiel 9 angegebenen Bedingungen in 95%iger Ausbeute erhalten.
Schmp: 174–176°C (Zersetzung)
[α]D²⁰ = -66,1° (c = 0,96; Methanol)

Beispiel 11



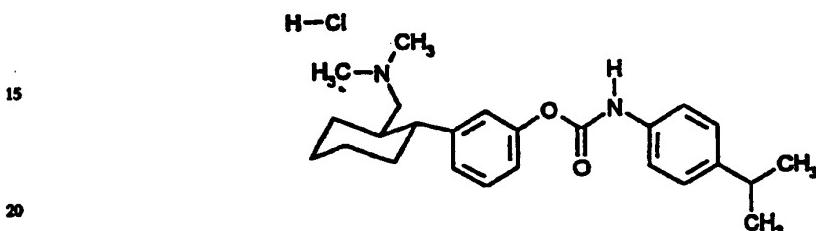
(-)-(1R,2S)-2,2-Dimethyl-propionsäure-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester, Hydrochlorid (-8)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 1,7 g (7,3 mmol) der erhaltenen Base wurden in 10 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 400 mg Natriumhydrid (50%ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde noch 30 Minuten bei 50°C geführt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 1,03 ml (8,4 mmol)

DE 195 25 137 A1

5 2,2-Dimethyl-propionylchlorid zugetropft und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur geführt, bevor das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen wurde. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 2,3 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 4 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Eluti mit Diisopropylether/Methanol = 7/1 ergab 1,75 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon/Diisopropylether 1,75 g (70% der Theorie) Hydrochlorid (-8) mit einem Schmelzpunkt von 218–219°C erhalten wurden.
 $[\alpha]_D^20 = -37^\circ$ ($c = 1,07$; Methanol)

Beispiel 12

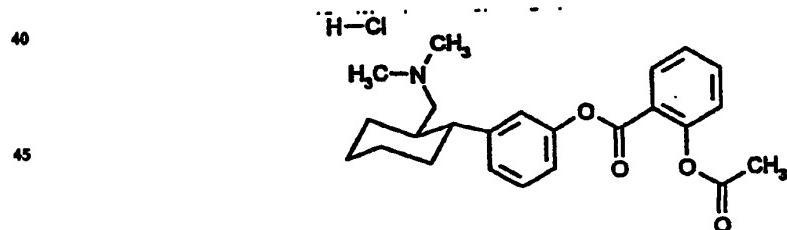


(-)-(1R,2S)-{2-[3-(*p*-Isopropyl-phenyl-carbamoyl)-oxy-phenyl]-cyclohexyl-methyl}-dimethylamin, Hydrochlorid
(-9)

Aus dem Enantiomeren (-7) hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 2,1 g (9,0 mmol) der erhaltenen Base wurden in 20 ml trockenem Toluol gelöst und mit 1,62 g (10 mmol) 4-Isopropylphenylisocyanat versetzt. Nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Toluol destillativ entfernt. Der Rückstand (2,5 g) wurde auf eine $5,5 \times 15$ cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Methanol/Ethylacetat - 1/1 eluiert. Es wurden 1,94 g Base gewonnen, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in *n*-Pronylacetat 1,8 g (46% der Theorie) Hydrochlorid (-9) erhalten wurden.

35 Schmp: 156°C
 $[\alpha]_D^{25} = -16.3^\circ$ (c = 1.09; Methanol)

Beispiel 13



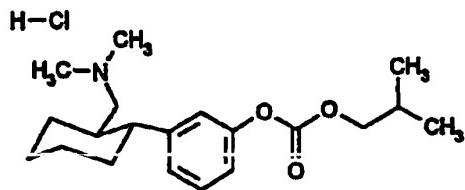
(-)-1(R,2S)-2-Acetoxy-benzoësäure-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester, Hydrochlorid (-10)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung das Dichlormethan destillativ entfernt. 0,7 g (3,0 mmol) der erhaltenen Base wurden in 7 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,6 g (3,24 mmol) 2-Acetyl-benzoyl-chlorid, gelöst in 3 ml trockenem Dichlormethan, versetzt. Nach 20 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wässrige Phase zweimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 1,1 g Rohgemisch gewonnen, Aas auf eine 3 x 8 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ether ergab 0,77 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in Ether 0,77 g (54% der Theorie) Hwdichlorid (-10) erhalten wurden.

65 Schmp: 171–174°C
 $[\alpha]_D^{25} = -27.5^\circ$ (c = 1.15; Methanol)

DE 195 25 137 A1

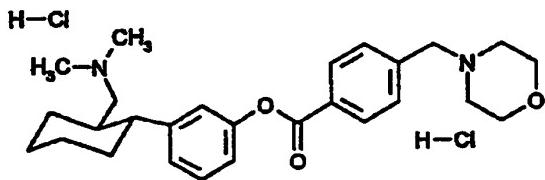
Beispiel 14



(-)-(1R,2S)-Kohlensäure-[3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl]-ester-isobutylester, Hydrochlorid
(-11)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 2,34 g (10 mmol) der erhaltenen Base wurden in 11 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 0,54 g Natriumhydrid (50%ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 1,44 ml (11 mmol) Isobutyl-chloroformiat zugetropft und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Reaktionsgemisch mit 40 ml Wasser versetzt wurde. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 3,8 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 3 × 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ether ergab 2,17 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in Ether 1,5 g (41% der Theorie) Hydrochlorid (-11) als farbloser Sirup erhalten wurden.
[α] $D^20 = -33,7^\circ$ ($c = 1,16$; Methanol)

Beispiel 15



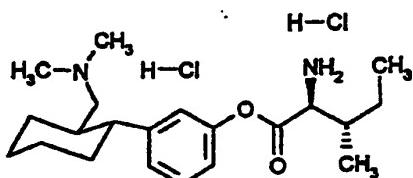
(-)-(1R,2S)-4-Morpholin-4-yl-methyl-benzoësäure-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester,
Dihydrochlorid (-12)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 1,9 g (8,1 mmol) der erhaltenen Base wurden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,2 g (9,2 mmol) 4-Morpholin-4-yl-methyl-benzoylchlorid, Hydrochlorid (hergestellt nach US 4,623,486) versetzt. Nach 20ständigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 2,9 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 4 × 20 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 2/1 ergab 0,77 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in Ether 0,41 g (10% der Theorie) Dihydrochlorid (-12) erhalten wurden.

Schmp: 234–236°C

[α] $D^20 = -26,8^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)

Beispiel 16

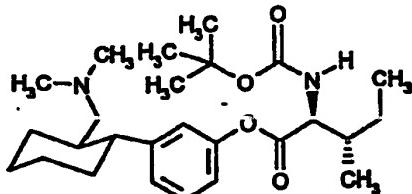


DE 195 25 137 A1

(+)-(2S,3S)-2-Amino-3-methyl-pentansäure-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-ester,
Dihydrochlorid (+13)

1. Stufe

5



15

(-)-(2S,3S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-pentansäure-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester (-14)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung das Dichlormethan destillativ entfernt. 2,1 g (9,8 mmol) der erhaltenen Base wurden in 140 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander mit 2,19 g (9,5 mmol) (-)-(2S,3S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-pentansäure, Monohydrat, 2,63 ml (19 mmol) Triethylamin und 4,94 g (9,5 mmol) Benzotriazol-1-yl-oxytrityrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat versetzt. Nach 2ständigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (10,1 g) auf eine 7×40 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Ethylacetat/Methanol = 1/1 ergab 2,66 g Base (-14).

2. Stufe

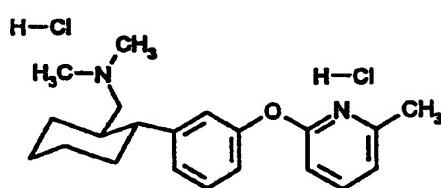
30

(+)-(2S,3S)-2-Amino-3-methyl-pentansäure-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-ester,
Dihydrochlorid (+13)

2,66 g (5,7 mmol) (-14) wurden in 60 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0,23 ml Wasser (13 mmol) und 2,52 ml (19,5 mmol) Trimethylchlorsilan versetzt. Anschließend wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Ether kristallisierten 2,1 g (56% der Theorie) Hydrochlorid (+13) aus.
Schmp: 154°C (Zersetzung)
[α] D²⁵ = +16,6° (c = 1,05; Methanol)

Beispiel 17

40



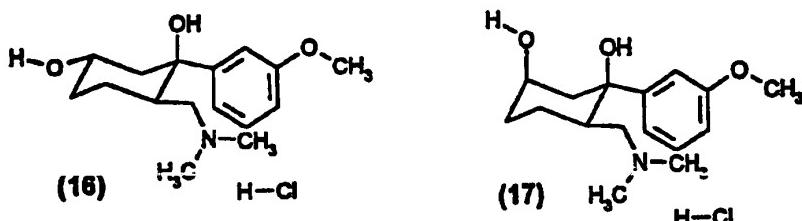
50

(-)-(1R,2S)-Dimethyl-(2-[3-(6-methyl-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-cyclohexyl-methyl)-amin, Dihydrochlorid (-15)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 2,1 g (9,0 mmol) der erhaltenen Base wurden in 10 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 475 mg Natriumhydrid (50%ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde 10 Minuten bei 60°C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 1,5 ml (13,7 mmol) 2-Chlor-6-methylpyridin zugetropft. Nach Zugabe von 30 mg Kupferpulver und 30 mg Kupfer-I-chlorid wurde 7 Stunden bei 140°C gerührt, bevor auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 10 ml Natronlauge und anschließend mit 10 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 3,2 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 5×20 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ether/konzentrierter Ammoniaklösung = 99,5/0,5 ergab 1,0 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon/Ethylacetat 1,89 g (53% der Theorie) Dihydrochlorid (-15) erhalten wurden.
Schmp: 60°C (Sinterung)
[α] D²⁵ = -44,6° (c = 1,0; Methanol)

DE 195 25 137 A1

Beispiel 18

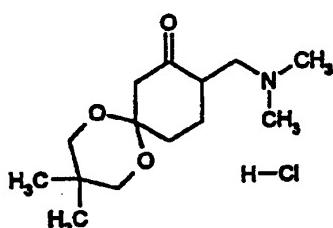


(1*S*,3*S*,6*R*)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (16)

end

(1*S*,3*S*,5*S*)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (17)

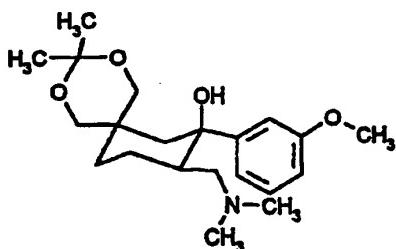
1 Seite



9-Dimethylaminomethyl-3,3-dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on, Hydrochlorid (18)

125 g (630 mmol) 3,3-Dimethyl-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-on, welches durch azeotrope Acetalisierung von Cyclohexan-1,3-dion mit 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol in Toluol als Lösungsmittel unter Verwendung von p-Toluolsulfinsäure als Katalysator erhalten wurde, und 59 g (630 mmol) Dimethylammoniummethylenechlorid wurden in 400 ml trockenem Acetonitril bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Acetylchlorid wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei eine farblose, klare Lösung entstand. Anschließend wurden 800 ml trockener Ether zum Reaktionsgemisch getropft, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Es wurden 158 g (98% der Theorie) (18) erhalten.

2. Stufe



(*S*,*R*,*S*,*R*)-(*o*-Dimethylaminomethyl-8-(3-methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-ol (19)

Zu 3,88 g (160 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 20 ml (158 mmol) 1-Brom-3-methoxy-benzol, gelöst in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran, so zugegeben, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach vollständiger Zugabe von 1-Brom-3-methoxybenzol wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und danach auf 5–10°C abgekühlt. Aus dem Hydrochlorid (18) aus Stufe 1 wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 32,7 g (150 mmol) der erhaltenen Base wurden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und zur Grignard-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen und anschließend erneut auf 5–10°C abgekühlt. Durch Zugabe von 140 ml 20%iger Ammoniumchloridlösung wurde die Grignardlösung

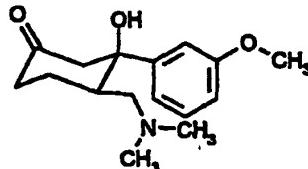
DE 195 25 137 A1

5 zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ml Ether/Tetrahydrofuran = 1/1 verdünnt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (43,6 g) auf eine 8 × 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Ethylacetat/Methanol = 1/1 extrahiert. Die erhaltene Bas 6 wurde erneut auf eine 5 × 13 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Düsopropylether/Methanol = 1/1 eluiert. Es wurden 22,1 g (42% der Theorie) Base als hellgelbes, viskoses Öl erhalten.

3. Stufe

10

15



20

(3RS,4RS)-4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)cyclohexanone (20)

25 61,8 g (176 mmol) Base (19) aus Stufe 2 wurden in 800 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0–5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 30 Minuten 800 ml wäßrige Salzsäure (konz. Salzsäure/Wasser = 1/5) zugegeben. Anschließend wurde eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt, bevor erneut auf 0–5°C abgekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurden 200 ml konzentrierte Natronlauge zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann dreimal mit 250 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (55 g) auf eine 8 × 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Düsopropylether/Methanol = 7/1 und später mit Ethylacetat/Methanol = 4/1 eluiert. Die erhaltene Base (24,7 g) wurde in 1000 ml 2-Butanon aufgenommen und mit Trimethylchlorsilan/Wasser versetzt. Es kristallisierten 16,5 g (24% der Theorie) Hydrochlorid (20) mit einem Schmelzpunkt von 161–163°C aus.

4. Stufe

35

(1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (16)

und

40

(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (17)

45

Aus dem Hydrochlorid (20), hergestellt nach Stufe 3, wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 27 g (97 mmol) der erhaltenen Base wurden in 300 ml Isopropanol gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 1,8 g (47,5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor auf 0–5°C abgekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurden 68 ml verdünnte Salzsäure (konz. Salzsäure/Wasser = 1/3) zugegeben. Unmittelbar nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert. Nach destillativer Entfernung der Lösungsmittel wurde der Rückstand (40 g) in 200 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand (29,6 g) wurde auf eine 7 × 45 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und zunächst mit Methanol und anschließend mit Methanol/konzentrierter Ammoniaklösung = 99,5/0,5 eluiert. Auf diese Weise konnten 11,3 g Base der Verbindung (16) und 13,5 g Base der Verbindung (17) erhalten werden. Die erhaltenen Basen wurden in 2-Butanon aufgenommen und mit Trimethylchlorsilan/Wasser versetzt, wobei die Hydrochloride auskristallisierten.

50

(16): Ausbeute: 9,9 g (32% der Theorie)

Schmp.: 263–264°C

(17): Ausbeute: 13,7 g (45%) der Theorie)

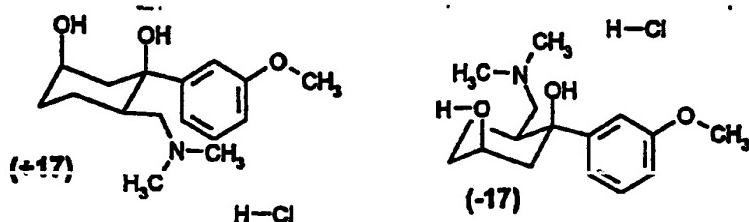
Schmp.: 197–198°C

60

65

DE 195 25 137 A1

Beispiel 19



Enantiomere von (17)

(+)-(1*R*,3*R*,6*R*)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (+17)

und

(-)-(1S,3S,6S)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (- 17)

Aus (17) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 232–233°C hergestellt.

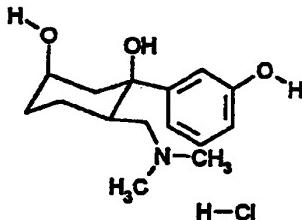
(+17): Ausbeute: 42% der Theorie

$[\alpha]_D^{25} = +14.0^\circ$ ($c = 1.12$; Methanol)

(-17): Ausbeute: 44% der Theorie

$[\alpha]_D^{25} = -13.5^\circ$ (c = 0.99; Methanol)

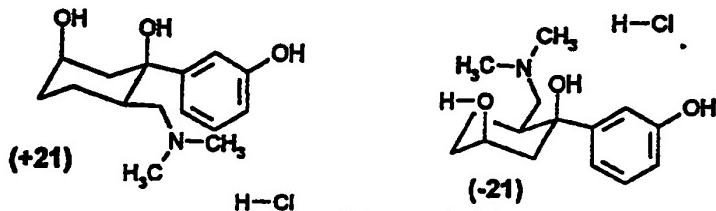
Beispiel 20



(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (21)

Aus der nach Beispiel 18 erhaltenen Verbindung (17) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach Trocknung der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 8,06 g (28,6 mmol) Base wurden in 70 ml trockenem Toluol gelöst und langsam zu 120 ml (144 mmol) 1,2-molarer toluolischer Düsobutylaluminiumhydrid-Lösung getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Toluol verdünnt. Unter Eisbadkühlung wurden 13 ml Ethanol und anschließend 13 ml Wasser zugetropft. Nach einstündigem Röhren unter Eisbadkühlung wurde das Reaktionsgemisch durch Filterung von Aluminiumsalzen befreit, wobei der Rückstand dreimal mit je 50 ml Ethylacetat gewaschen wurde. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Aus der Base wurden in Aceton mit wässriger Salzsäurelösung 7,3 g (84% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 226–228°C erhalten.

Beispiel 21



Enantiomer von (21)

(+)-(1R,3R,6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (+21)

5 und

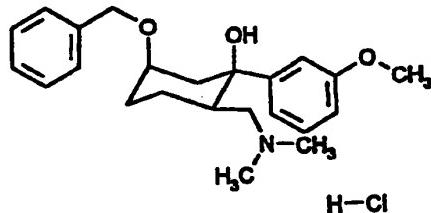
(-)-(1S,3S,6S)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (-21)

Aus (21) wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt. Nach ¹⁶ ~~dem Trocknen der Lösung~~ wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden in Aceton mit wäßriger Salzlösung die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 217–219°C hergestellt.

(+21): Ausbeute: 40% der Theorie
[α] $D^21 + 11,3^\circ$ ($c = 1,04$; Methanol)

(-21): Ausbeute: 40% der Theorie
[α] $D^21 - 11,1^\circ$ ($c = 1,02$; Methanol)

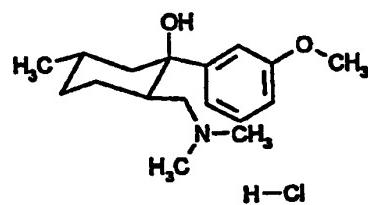
Beispiel 22



30 (1RS,2RS,5RS)-5-Benzylxy-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (22)

Aus dem Hydrochlorid (17), hergestellt nach Beispiel 18, wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 4,0 g (14,3 mmol) der erhaltenen Base wurden in 30 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 690 mg Natriumhydrid (50% ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Erwärmen auf 50°C wurden 1,81 g (14,3 mmol) Benzylchlorid zugetropft und weitere zwei Stunden bei 65°C sowie 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 4,6 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 4 × 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ethylacetat/Methanol – 4/1 ergab 1,5 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon/Diisopropylether 1,38 g (24% der Theorie) Hydrochlorid (22) mit einem Schmelzpunkt von 138–139°C erhalten wurden.

Beispiel 23



55 (1RS,2RS,5SR)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (23)

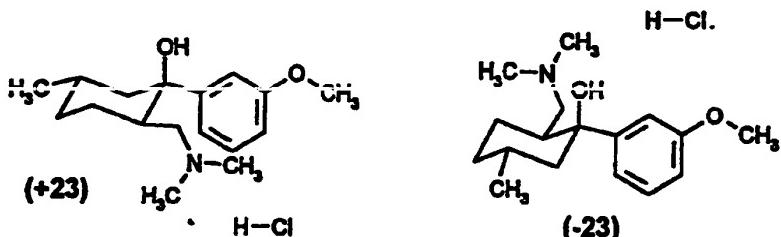
95 ml (750 mmol) 1-Bromo-3-methoxy-benzol wurden in 425 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf ⁶⁰ -75°C gekühlt. Nach Zugabe von 469 ml (750 mmol) 1,6 molarer n-Butyllithiumlösung in Hexan wurde eine Stunde bei -75°C gerührt. Anschließend wurden 82 g (484 mmol) (2RS,5SR)-Dimethylaminomethyl-5-methylcyclohexanon, hergestellt aus 3-Methylcyclohexanon, Dimethylaminohydrochlorid und Paraformaldehyd in Eisessig, gelöst in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugetropft. Innerhalb von 2,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurden unter Eibadkühlung 200 ml Wasser zugetropft, so daß die Innentemperatur 15°C nicht überstieg. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (148,3 g) in 700 ml Aceton gelöst und mit Trimethylchlorsilan/Wasser

DE 195 25 137 A1

versetzt. Bei 4–5°C kristallisierten 67 g (48% der Theorie) Hydrochlorid (23) mit einem Schmelzpunkt von 173–175°C aus.

Beispiel 24



Enantiomere von (23)

(+)-(1R,2R,5S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (+23) 20

und

(-)-(1S,2S,5R)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (-23) 25

Die Enantiomeren (+23) und (-23) wurden unter den in Beispiel 19 angegebenen Bedingungen hergestellt.
(+23): Ausbeute: 43% der Theorie

Schmp.: 151–152°C

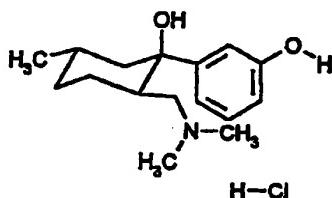
$[\alpha]_D^{25} = +36,4^\circ$ (c = 1,01; Methanol)

(-23): Ausbeute: 44% der Theorie

Schmp.: 151–153°C

$[\alpha]_D^{25} = -37,7^\circ$ (c = 1,01 Methanol)

Beispiel 25



(+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (+24)

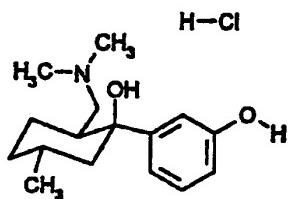
Unter den in Beispiel 20 angegebenen Bedingungen wurde das Enantiomere (+24) aus der nach Beispiel 24 erhaltenen Methoxyverbindung (+23) hergestellt.

Ausbeute: 87% der Theorie

Schmp.: 221–223°C

$[\alpha]_D^{25} = +31,0^\circ$ (c = 1,09; Methanol)

Beispiel 26



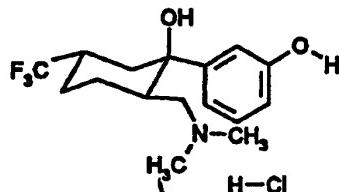
(-)-(1S,2S,5R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (-24)

Unter den in Beispiel 20 angegebenen Bedingungen wurde das Enantiomere (-24) aus der nach Beispiel 24 erhaltenen Methoxyverbindung (-23) hergestellt.

- 5 Ausbeute: 87% der Theorie
 Schmp.: 220–222°C
 $[\alpha]_D^{\text{H}} = +30,1^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 27

10



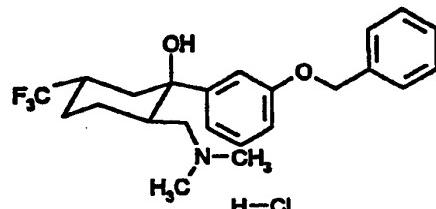
20

(1RS,2RS,5SR)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (25)

25

1. Stufe

25



35

(1RS,2RS,5SR)-1-(3-Benzylxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanol (26)

Zu 4,06 g (167 mmol) Magnesiumspänen in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 3,9 g (167 mmol) 3-Benzylxy-1-brombenzol, gelöst in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran, so zugegeben, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach vollständiger Aufgabe von 3-Benzylxy-1-brombenzol wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und danach auf 5–10°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 30,8 g (139 mmol) (2RS,5SR)-2-Dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanon, hergestellt aus 3-Trifluoromethyl-cyclohexanon und Dimethylaminomethylenchlorid in Acetonitril, gelöst in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen und anschließend erneut auf 5–10°C abgekühlt. Durch Zugabe von 150 ml 20% iger Ammoniumchloridlösung wurde die Grignardlösung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ml Ether verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (60,6 g) auf eine 8 × 50 cm Säule gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Ethylacetat/Methanol eluiert. Es wurden 27,8 g (50% der Theorie) Base (26) erhalten.

60

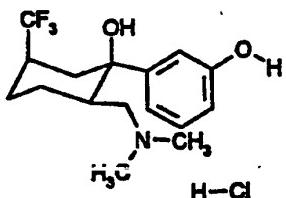
2. Stufe

55 (1RS,2RS,5SR)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (25)

Aus (26) aus Stufe 1 wurde (25) unter den in Beispiel 1 (Stufe 3) angegebenen Bedingungen in 64%iger Ausbeute und einem Schmelzpunkt von 228–230°C erhalten.

65

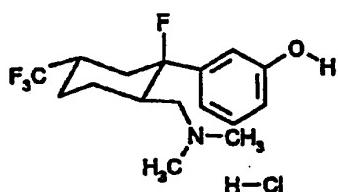
Beispiel 28



(1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (27)

Ausgehend von (2RS,5RS)-2-Dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanon, hergestellt aus 3-Tri-fluoromethyl-cyclohexanon und Dimethylaminomethylchlorid in Acetonitril, wurde unter den in Beispiel 27 angegebenen Bedingungen das zu Verbindung (25) 5-Epimere (27) in einer Ausbeute von 27% der Theorie und einem Schmelzpunkt von 221–223°C erhalten.

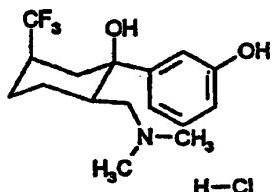
Beispiel 29



(1RS,2RS,SSR)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (28)

Ausgehend von der gemäß Beispiel 27 (Stufe 1) erhaltenen Base (26) wurde unter den in Beispiel 1, Stufen 2 und 3 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (28) in einer Ausbeute von 24% der Theorie und einem Schmelzpunkt von 204–205°C erhalten.

Beispiel 30



(1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (29)

Ausgehend von der gemäß Beispiel 27 (Stufe 1) erhaltenen Base (1RS,2RS,5RS)-1-(3-Benzylxy-phenyl)-2-di-methylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanol wurde unter den in Beispiel 29 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (29) in einer Ausbeute von 22% der Theorie und einem Schmelzpunkt von 204°C erhalten.

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Tail-flick-Test an der Maus

Die analgetische Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Verbindungen wurde im Wärmestrahl (Tail-flick)-Test an der Maus nach der Methode von D'Amour und Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74–79 (1941)) untersucht. Dazu wurden NMRI-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 20 und 24 g verwendet. Die Tiere wurden einzeln in spezielle Testkäfige gesetzt und die Schwanzbasis einem focussierten Wärmestrahl einer elektrischen Lampe (Rhema Analgesiemeter Typ 3010) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Tieren 3–5 Sekunden betrug. Vor Gabe einer erfundungsgemäßen Verbindung wurden die Tiere innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet. Die Schmerzlatenz wurde

die maximale Expositionszeit auf 12 Sekunden beschränkt und die Zunahme der Latenz zeit auf >150% des Vorlestmittelwerts als analgetische Wirkung gewertet. Zur Bestimmung der Dosisabhängigkeit wurde die jeweilige erfundungsgemäße Verbindung in 3-5 logarithmisch ansteigenden Dosen, die jeweils die Schwellen- und die maximale Wirkdosis einschlossen, appliziert und aus der Anzahl der analgetischen Tiere nach der 5 Methode von Litchfield und Wilcoxon (J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99-113 (1949)) die ED₅₀-Werte bestimmt. Die ED₅₀-Berechnung erfolgte im Wirkmaximum 20 Minuten nach intravenöser Substanzgabe.
 Alle eingesetzten erfundungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

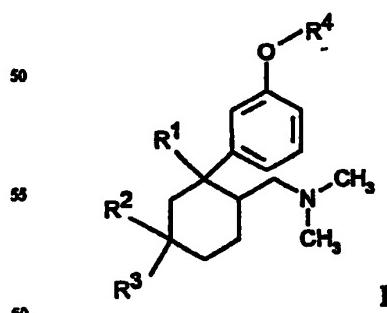
Tabelle

Analgesieprüfung im Tail-flick-Test an der Maus

Beispiel .	erfindungsgemäße Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg intravenös)
1	(-1)	2,28
2	(+1)	0,64
5	(+5)	2,78
7	(+6)	10,70
9	(+7)	1,13
10	(-7)	5,90
11	(-8)	4,61
13	(-10)	8,71
14	(-11)	5,01
18	(17)	5,54
19	(+17)	3,93
21	(+21)	7,34
Tramadol	-	13,60

Patentansprüche

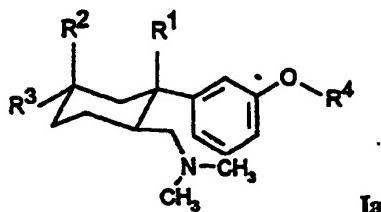
45 1,6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I



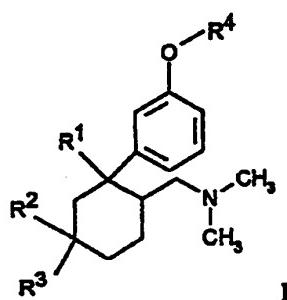
in der

R¹ H, OH, Cl oder F ist,
 R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁₋₄-Alkyl, Benzyl, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-Alkyl,
 Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H bedeutet,
 R⁴ H, CH₃, PO(OC₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CO-NH-C₆H₄-C₁₋₅-Alkyl, CO-C₆H₄-R⁵, CO-C₁₋₅-Alkyl, CO-CHR⁶-NHR⁷ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

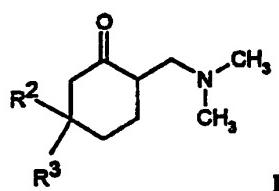
$R^5 OC(O)C_{1-3}$ -Alkyl in ortho-Stellung oder $CH_2-N(R^6)_2$ in meta- oder para-Stellung, wobei $R^6 C_{1-4}$ -Alkyl
oder beide Reste R^6 zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und
 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten,
mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten, R^4 nicht CH_3 ist, wenn R^1 H, OH oder Cl
bedeutet oder R^4 nicht H ist, wenn R^1 OH bedeutet,
in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.
2,6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß R^1 H, OH oder F ist.
3,6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen nach einem oder beiden der Ansprüche 1 bis
2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen die Konfiguration der Formel Ia
haben.



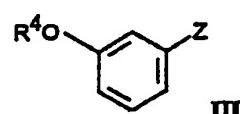
haben.
4. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



in der
 $R^1 OH$ ist,
 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , Cl oder F bedeuten mit der
Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 oder R^3 H bedeutet, und
 R^4 H, CH_3 , oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thiienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe
bedeutet,
mit der Maßgabe, daß R^4 weder CH_3 noch H ist, wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß man ein β -Dimethylaminoketon der Formel II

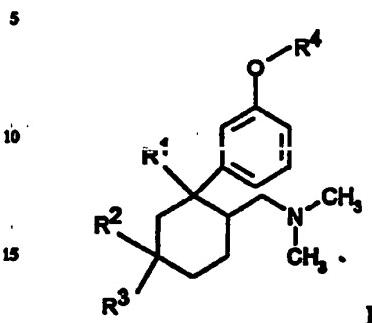


mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III

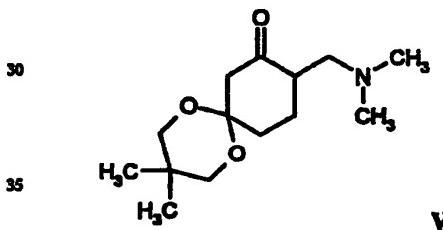


DE 195 25 137 A1

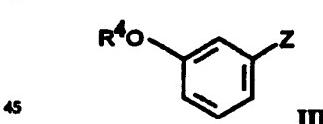
in der Z MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, in der R¹ OH bedeutet,
umsetzt.
5. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



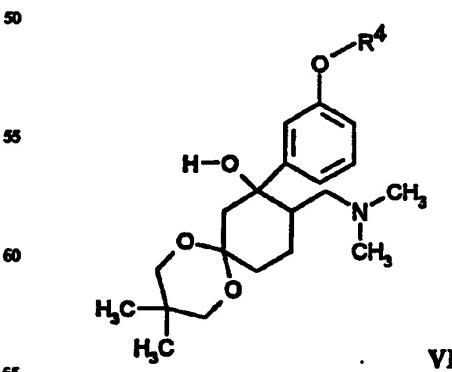
in der R¹ OH bedeutet,
einer der Reste R² oder R³ H und der andere OH, O—C₁—₄-Alkyl oder OCH₂C₆H₅ bedeutet, und
R⁴ H, CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thiienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe
bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, daß man ein β-Dimethylaminoketon mit spirocyclischer Acetalstruktur der For-
mel V



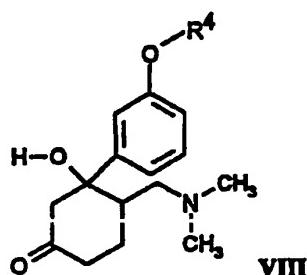
mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III



in der Z MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VI

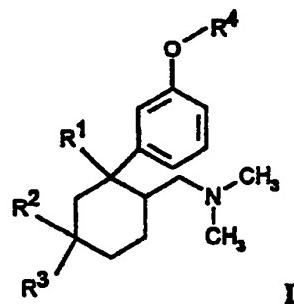


umsetzt, die erhaltene Verbindung durch Protonenkatalysierte Deacetalisierung in ein Ketonderivat der
Formel VIII



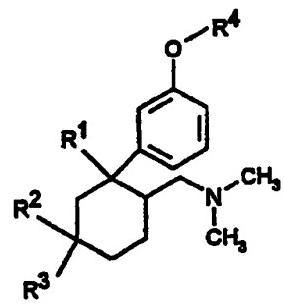
überführt und anschließend das erhaltene Ketonderivat mit einem komplexen Alkalimetallhydrid zu einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R² oder R³ OH bedeutet, reduziert und gewünschtenfalls die durch Reduktion erhaltene Verbindung der Formel I nach Überführung in ein Alkalisalz mit einem C₁-4-Alkyl- oder Benzylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R² oder R³ OC₁-4-Alkyl oder OCH₂C₆H₅ bedeutet, umsetzt.

6. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



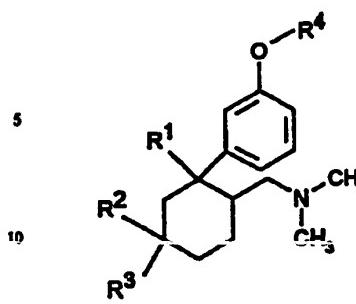
in der
R¹ H ist,
R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃, OCH₂C₆H₅ oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H bedeutet, und
R⁴ H, CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thiienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, in der R¹ Cl bedeutet, mit Zinkborhydrid, Zinkcyanoborhydrid oder Zinccyanoborhydrid in einem Ether oder eine Verbindung der Formel I, in der R¹ OH bedeutet, mit Raney-Nickel in einem C₂-4-Alkylalkohol umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



in der R¹ H ist,
R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃ oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H ist, und
R⁴CH₃ bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I mit R¹ Cl in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in einem C₁-4-Alkylalkohol hydriert.

8. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



- 15 in der R¹ F ist,
R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃, OCH₂-C₆H, Cl oder F bedeuten
mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H ist, und
R⁴ CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeu-
tet,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, mit Dimethylamino-
schwefeltrifluorid umsetzt.
9. Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I gemäß An-
spruch 1 als Wirkstoff in einem Arzneimittel.
10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ein Schmerzmittel ist.

30

35

40

45

50

55

60

65